

Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.А. Макаров, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, М.В. Корокин, А.И. Маяков
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА У НЕНАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Каф. фармакологии Курского государственного медицинского университета

Проведено исследование гемодинамических эффектов синтетических доноров оксида азота (Государственный научный центр по антибиотикам, г. Москва) у не наркотизированных животных. Исследуемые субстанции по своей фармакологической активности соответствуют применению нитратов по своим гемодинамическим эффектам у не наркотизированных животных. Для дальнейшего выяснения возможности использования данных субстанций в качестве корректоров дисфункции эндотелия и антиангинальных препаратов необходимо более глубокое исследование с учетом физиологических, биохимических и морфологических показателей исследуемых животных.

Актуальность. Реалии современной фарминдустрии таковы, что разработка, клинические испытания и выведение на рынок принципиально нового лекарственного препарата требует значительных временных, интеллектуальных и финансовых затрат, исчисляющихся сотнями миллионов долларов. Тем не менее, процент неудач остается достаточно высоким, подтверждая известный тезис: новое не всегда тождественно лучшему.

Нитроглицерин - полиольный эфир азотной кислоты - синтезирован в 1946 г. A.Sobrero и первоначально использовался как взрывчатое вещество. История применения нитроглицерина в кардиологической практике связана с именем W.Murrell, который в 1879 г.использовал его для лечения больных стенокардией в виде 1 % спиртового раствора [8] . С тех пор нитроглицерин является эталонным средством для купирования приступов стенокардии. Как альтернативу каплям нитроглицерина в 1925 г. Vagres [2] предложены более удобные для использования капсулы, высвобождавшие нитроглицерин при раскусывании. Чуть позже появились таблетки для сублингвального приема, которые широко используются и в настоящее время. Существенным недостатком этих форм препарата является низкая продолжительность действия (5-15 мин), ограничивающая возможность его использования для профилактики приступов стенокардии [11].

По своему механизму воздействия на сердечно-сосудистую систему нитраты относят к прямым вазодилататорам . В основе вазодилирующей активности нитратов лежит их способность в результате биотрансформации высвободить окись азота - NO, которая в настоящее время ассоциируется с эндотелиальным релаксирующим фактором (ЭРФ), открытым в 1980 г. [6]. В этой связи терапия органическими нитратами рассматривается как заместительная, направленная на компенсацию дефицита эндогенного NO [5,10].

Особенности фармакодинамики органических нитратов объясняют широкий спектр их использования. Клинические эффекты нитратов связаны, прежде всего, с системной венозной дилатацией, которая обеспечивает снижение преднагрузки, сопровождается снижением давления в предсердиях и ударного объема крови, уменьшением напряжения стенки миокарда, снижением артериального давления и рефлекторной тахикардией, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению объема левого желудочка и потребности миокарда в кислороде. В то же время нитраты, в частности изосорбида динитрат, способны снижать постнагрузку за счет умеренной артериолярной дилатации [4]. Антиишемический эффект препаратов этой группы может усиливаться вследствие прямой коронарной вазодилатации в эпикардиальных отделах сердца. Как вторичное проявление специфической активности нитратов можно

рассматривать их гипотензивное действие и способность препятствовать агрегации тромбоцитов. Однако, в связи со слабой выраженностью, гипотензивное и антиагрегативное действие нитратов не находят самостоятельного применения в кардиологии [2].

Необходимо также упомянуть о неспецифических эффектах нитратов, которые могут проявляться в расслаблении гладкой мускулатуры бронхолегочной системы, желчевыводящих путей и органов мочеполовой системы [3, 10]. Степень выраженности специфических и неспецифических эффектов нитратов колеблется в достаточно широком диапазоне и определяется, главным образом, индивидуальными особенностями организма больного и свойствами самого препарата.

Значительные успехи в изучении фармакокинетики нитратов, расширение представлений о механизме их антиишемического воздействия обусловило появление новых лекарственных средств на их основе. Так, помимо пероральных и сублингвальных форм, на основе нитроглицерина и изосорбида динитрата разработаны препараты для трансдермального и буккального введения, а так же перспективные аэрозольные формы. Хорошо зарекомендовали себя инфузионные растворы нитроглицерина, используемые для оказания неотложной помощи при остром коронарном синдроме [1,7,9].

В лаборатории кардиофармакологии КГМУ ведется ряд работ по изучению новых синтетических доноров оксида азота, относящихся к органическим нитратам, для выяснения возможности использования данных субстанций в качестве корректоров дисфункции эндотелия и антиангинальных препаратов.

Учитывая выше изложенное, целью исследования явилось изучение гемодинамических эффектов синтетических доноров оксида азота, относящихся к группам нитробензофуранов, нитроиндолов, диэтилкарбаматов следующего состава: ГЯЛ 163, ГЯЛ 169, ГЯЛ 247, ГЯЛ 262, ГЯЛ 279, ГЯЛ 474, RE 1-418, RE 1-419, RE 1-420, OBR 3-121, AMS 277, AMS 133 HCl (Российский научный центр по антибиотикам г. Москва) в дозе 50 мг/кг.

Материал и методы исследования. Катетеризация правой сонной артерии у наркотизированных животных с выведением катетера на холку. Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 250-300 г. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением этаминала натрия в дозе 25 мг\кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы животного. Предварительно (за сутки до катетеризации сонной артерии) были приготовлены катетеры: полихлорвиниловые катетеры, внутренним диаметром 0,5 мм, заполняли 0,01% раствором гепарина и в чашке Петри «замачивали» заполненный катетер на сутки. После введения животного в наркоз катетеризировали правую сонную артерию. Оптимальным считалось положение катетера в устье выхода сонной артерии из дуги аорты (около 1,5 см от места введения). Катетер подшивался к мышцам шеи и выводился на холку животного с помощью проводника, где фиксировался с помощью лейкопластыря. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Bioshell". Функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (40мкг/кг) (J.V.Laurson, 1997) и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) (Галаган М.Е., 1991).

Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Bioshell". К катетеру, выведенному на холку животного, подключали датчик P23ID «Gould». Показатели гемодинамики регистрировали (точки на оси ординат): 1 - до введения препарата (исход), 2 – через 5 минут после внутрибрюшинного введения препарата в дозе 50 мг\кг для всех веществ, 3 - через 10 минут после введения препарата, 4 – через 20 минут

после введения препарата, 5 – через 40 минут после введения препарата, 6 – через 60 минут после введения препарата.

Кроме того была сделана группа контрольных животных, которым вместо препаратов, 5 животным вводилась дистиллированная вода, 5 животным ПЭГ 400 с разбавлением водой из расчета 0,2 мл на 100 г массы животного.

Данные субстанции разводили строго с учетом рекомендаций, данных их изготовителем. Так если вещество растворялось в ПЭГ: в эпиндорф помещали навеску 50 мг (50 мг\кг) добавляли 0,5 мл подогретого ПЭГ 400, после дальнейшего прогревания до 50 – 60 градусов добавляли 2 мл дистиллированной воды. Вещества вводили из расчета 0,25 мл на 100 г. массы животного. Если вещество растворялось в воде: в эпиндорф помещали навеску 50 мг (50 мг\кг) добавляли 2 мл дистиллированной воды и вводили из расчета 0,2 мл на 100 г массы животного.

Полученные данные по каждому животному, для каждой точки, были обработаны с помощью программы Microsoft Excel для нахождения средней частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления по группе.

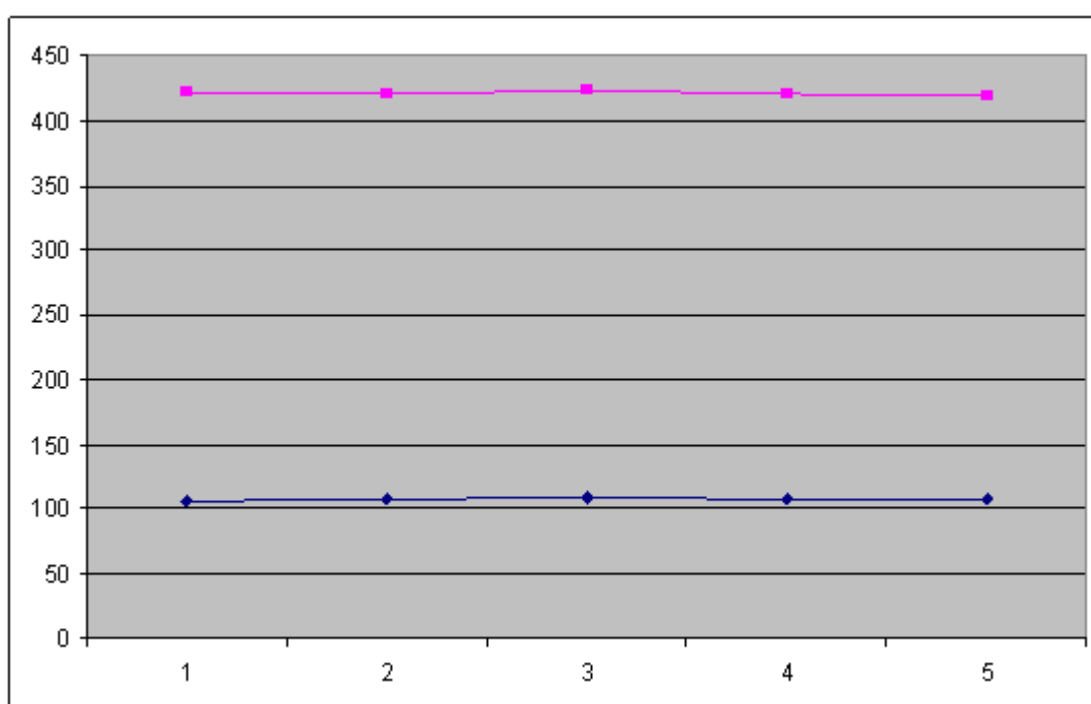


Рисунок 1. Показатели гемодинамики у не наркотизированных животных после внутрибрюшинного введения ПЭГ400 (1/5 с водой) или дистиллированной воды.

ЧСС Среднее артериальное давление

На данном и на следующих слайдах: 1- исход, 2 – через 5 минут после введения препарата, 3 – через 10 минут, 4 – через 20 минут, 5 через 30 минут, 6 через 60 минут.

Полученные результаты и их обсуждение.

ГЯЛ 163. Гял 163 после введения снижал среднее артериальное давление уже на 5 минуте. На 20 минуте СрАД вышло на фазу плато и к исходу 60 минуты оставалось на одном уровне. ЧСС закономерно увеличивалось, достигнув максимума на 20 минуте.

ГЯЛ 169. Гял 169 – максимальное снижение АД на 10 минуте после введения препарата. ЧСС закономерно увеличивалось, достигнув максимума на 20 минуте. Поведение животных после введения веществ было несколько заторможено, реакции замедлены.

ГЯЛ 262. Максимальное снижение АД на 10 минуте после введения препарата. Две крысы из данной группы умерли в результате резкого падения артериального давления

(коллапс) что сопровождалось экстрасистолией. Низкое давление держалось в течение всего часа наблюдения за животными. ЧСС максимально возрастала на 10 минуте, после чего падала до цифр, ниже исходных.

ГЯЛ 247. Глубокое снижение артериального давления с максимумом на 20 минуте. Подъем ЧСС на протяжении всего эксперимента.

ГЯЛ 279. Выраженное влияние на артериальное давление при практически полном отсутствии реакции ЧСС.

ГЯЛ 474. Как СрАД так и ЧСС у данной группы животных не имели тенденции к понижению или к повышению. Закономерности в изменении данных показателей выявить не удалось.

RE 1-418. Обладает выраженным гипотоническим и положительным кардиохронотропным действием с максимумом на 20 минуте.

RE 1-419. СрАД снижалось с 111 мм.рт.ст. до 90,8 на 20 минуте. ЧСС возрастала с 405 до 430 ударов в минуту также на 20 минуте.

RE 1-420. СрАД снижалось на протяжении всего опыта с максимумом на 40 минуте. ЧСС максимально повышалось к 20 минуте, после чего снижалось до исходных цифр.

OBR 3-121. Две крысы в данной группе умерли от коллапса. У оставшихся крыс данный препарат вызывал снижение артериального давления на 40 мм.р.ст. и закономерное повышение ЧСС с 380 до 420 уд./мин.

AMS 277. Выраженное гипотоническое и положительное кардиохронотропное действие.

AMS 133 HCL. Характерно постоянное снижение СрАД с максимумом на 60 минуте. Возрастание ЧСС к 20 минуте с 390 до 420 ударов в минуту с последующим возвратом к исходному.

Проведенные исследования показали, что введение внутривенно крысам большинства исследуемых препаратов вызывает разной степени выраженности гемодинамическую реакцию, заключающуюся в снижении артериального давления и повышении частоты сердечных сокращений. ГЯЛ 163, ГЯЛ 169, ГЯЛ 247, RE 1-418, RE 1-419, OBR 3-121, AMS 277 действовали на гемодинамику и поведение животных практически одинаково: снижалось и затем в течение часа не восстанавливалось артериальное давление, повышалось и в течение часа не восстанавливалось ЧСС, снижалась активность животных.

ГЯЛ 262, AMS 133 HCL и RE 1-420 снижали артериальное давление и повышали ЧСС, которое к 40 минуте после введения препарата возвращалось к исходному. ГЯЛ 279 при выраженном действии на артериальное давление не влиял на ЧСС. Внутривенное введение ГЯЛ 474 не выявило закономерного эффекта на гемодинамические показатели.

Выводы. Исследуемые субстанции по своей фармакологической активности соответствуют применению нитратов по своим гемодинамическим эффектам у не наркотизированных животных. Для дальнейшего выяснения возможности использования данных субстанций в качестве корректоров дисфункции эндотелия и антиангинальных препаратов необходимо более глубокое исследование с учетом физиологических, биохимических и морфологических показателей исследуемых животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, В.И. Современные подходы к назначению органических нитратов у больных ишемической болезнью сердца (методические указания)/ В.И. Волков, Л.Н.Яковлева, Т.Н.Бондарь, Т.А.Ченчик, Ю.Н.Шапошникова//.- Харьков: Институт терапии АМН Украины. . - 2001 .-С.27

2. Горбачев, В.В. Недостаточность кровообращения./ В.В. Горбачев - Мн.: Выш. шк., .- 1999 . – С. 590
3. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии / Под ред. Е.И.Чазова.- 1-е изд. - М.: Медицина, 1980.- С 304; 2-е изд.- М.:Медицина, .-1987 .- С. 368.
4. Метелица, В.И. Препараты нитратов в кардиологии / В.И.Метелица, А.Б.Давыдов//. - М.: Медицина, - 1989.- С. 256
5. Сидоренко, Б.А. Место моонитратов в терапии ишемической болезни сердца (заседание круглого стола)/ Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский// Кардиология,- 2000.- N 7 .- С85-95
6. Furchgott, R.E., Zawadzki, J.V. / Nature., 1980. - V.288. - P.373-376.
7. Jansen, W., Eggebing, T., Meyer, L. et. al./ Europ. Heart.J., 1987.- Vol. 8, N 8.- P.870-877.
8. Kurovets, W.R., Holzmann, S., Romanin, C./ Cardiology., .-1987.- Vol. 74, .-Suppl.1 .-P.12-19.
9. Murrell, W. Nitro-glycerin as a remedi for angina pectoris /W. Murrel Lancet, 1879. - Vol.1 - P. 80-81.
10. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting inhibitor/ R.J. Katz, W.S. Levy, L. Buff, A.J. Wasserman//. Circulation,- 1999.- 73 .- P1271-1277.
11. Silber, S./ Eur. J. Clin. Pharmacol - 1990. - Vol.38. - Suppl.1. - P. 35-61.
12. Snellen, H.A. Histori of cardiology/ H.A. Snellen - Rotterdam, .- 1984. - P. 147-153.

Abstract

**Korokina L.V., Granik V.G., Makarov V.A., Kochkarov V.I., Artjushkova E.B.,
Pokrovskaja T.G., Pokrovskij M.V., Korokin M.V., Majakov A.I.
HEMODYNAMIC EFFECTS OF SYNTHETIC DONORS OF NITROGEN OXIDE AT
FREE BEHAVIOR RATS.**

Faculty of pharmacology. Kursk state medical university

It is carried out research of hemodynamic effects of synthetic donors nitrogen oxide (the State scientific centr on antibiotics, Moscow) at not narcotized animals. Investigated substances on the pharmacological activity correspond to application of Sodium nitritums on the hemodynamic effects at not narcotized animals. For the further finding-out of an opportunity of use of the given substances as proof-readers of dysfunction of an endothelium and antianginal preparations in-depth study in view of physiological, biochemical and morphological parameters of investigated animals is necessary more.